

**Pancreasgang-Occlusion bei der Ratte -
Kurzzeitstudie der oralen Glukose-
Toleranz mit Kurzzeit- u. Langzeitstudie
der im Pancreas enthaltenen Hormone**

Vorgelegt

von

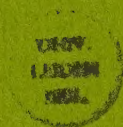
Peter Klein

aus

Rehau

*Diss. Erlangen
1903*

1007 10 3 26





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. F. P. Gall

Pancreasgang - Occlusion bei der Ratte -
Kurzzeitstudie der oralen Glukose - Toleranz mit
Kurzzeit- u. Langzeitstudie der im Pancreas ent-
haltenen Hormone

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Medizinischen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Peter Klein
aus Rehau

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. V. Becker
Referent: Prof. Dr. Dr. P.O. Schwille
Korreferent: Prof. Dr. F.P. Gall
Tag der mündlichen Prüfung: 22.8.1933

Gewidmet meinem Großvater, Herrn Oberlehrer Karl

Dunkel

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einführung	1
Material und Methoden	3
Versuchstiere und Versuchstechniken	3
Analysen	6
Histologie	7
Berechnung und Statistik	8
Ergebnisse	9
Allgemeine Daten, exokrine Funktion und Histomorphologie des Pankreas	9
Orale Glukose-Toleranz (OGT)	10
Pankreas-Gewebehormone	11
Diskussion	12
Zusammenfassung	19
Literaturverzeichnis	21
Anhang	28
Tabellen	28
Abbildung	31

Einführung

Die intraductale Okklusion des Pankreas bewirkt innerhalb weniger Tage eine Atrophie des exokrinen Gewebeteils (1-5). Gleiches ist nach Gangligatur seit langem bekannt (6-10), und auch, daß Ligatur eine Beeinträchtigung der endokrinen Funktion zur Folge haben kann (8, 11-15). Über ähnliche Veränderungen nach Pankreasgang-Okklusion, z.B. mittels Kunststoffen oder organischen Materialien, liegen bisher wenige Untersuchungen vor (1, 3, 5).

In einer früheren Studie konnten wir zeigen, daß 14 Tage nach Okklusion mit resorbierbarem, organischem Material (siehe unten), die intravenöse (iv)¹ Glukose-Toleranz gut erhalten war (16). Grundsätzlich gilt, daß bei der iv Glukose-Belastung die für die Glukose-Homöostase wichtigen insulinogenen Darmwandfaktoren, welche die sogenannte entero-insuläre Achse darstellen (17), ausgeschlossen bleiben.

Deshalb, und wegen der mit iv-Verabreichung von Glukose erreichten hohen Blutwerte, ist dieser Test als unphysiologisch zu bezeichnen.

¹Verwendete Abkürzungen : intravenös, iv; orale Glukose-Toleranz, OGT

Daher haben wir in der vorliegenden Untersuchung in Teil I (= Kurzzeit-Studie) 14 Tage nach Gang-okklusion die orale Glukose-Toleranz (OGT) bei der Ratte bestimmt.

Zusätzlich wurden in Teil II nach 14 und 84 Tagen (Langzeit-Studie) die Hormone der A-, B- und D-Zellen im Pankreas gemessen und nach 84 Tagen das Pankreas histologisch bewertet.

Material und Methoden

Versuchstiere und Versuchstechniken

Es wurden männliche Wistar-Ratten (Mus Rattus, Brunnthal, KG 240 - 280 g; n = 55) verwendet.

Kurzzeit-Versuch

Die Ratten wurden drei verschiedenen Versuchsgruppen zugeordnet:

- a.) okkludiert: Laparotomie, mikrochirurgische Darstellung des Ductus biliodigestivus, Anlage einer PVC-Prothese zur Galleumleitung und Okklusion des Gangsystems durch eine intraductale Injektion alkoholischen Prolamin-Gels (Ethibloc, 0.05 ml; Firma Ethicon, Norderstedt)
- b.) schein-operiert: Darstellung des Ductus biliodigestivus und Anlage einer PVC-Prothese wie in a.), jedoch keine Okklusion
- c.) nicht operiert

Langzeit-Versuch

Es wurden zwei Versuchsgruppen verwendet:

- a.) okkludiert
- b.) schein-operiert

In diesem Langzeit-Versuch wurde bei den okklu-

dierten Tieren keine PVC-Prothese zur Galleumleitung angelegt, weil Vorversuche gezeigt hatten, daß die Prothesen nach mehreren Wochen regelmäßig verstopfen. Statt dessen wurde der Ductus biliodigestivus nach Aushärtung des Okklusions-Gels (ca. 3-4 min. nach Injektion) wieder ausgeräumt. Diese Maßnahme sicherte freien Galle-Abfluß bei gleichzeitiger Okklusion der Mehrheit aller kleinen Nebengänge zur acinären Drüsenregion.

Im Kurzzeit-Versuch wurden alle Tiere auf pelletierter Standard-Diät (No. 1324, Altromin, Lage) gehalten. Für den Langzeit-Versuch wurde diese Diät gemahlen, supplementiert mit Verdauungsenzymen (Pankreon-Pulver, 100 g/kg Futter-Mehl; Kali Chemie Pharma, Hannover) und einer vollbilanzierten, ballastfreien Diät (Biosorbin MCT, 356 g/kg Futter-Mehl; Pfrimmer, Erlangen), und allen Tieren verabreicht, Kontrollen eingeschlossen.

Am 9. Tag (Kurzzeit-Versuch), bzw. 21. Tage (Langzeit-Versuch) nach Operation wurde die exokrine Funktion des Pankreas bewertet (Pancreolauryl-Test, Temmler, Marburg). Hierzu bekam jede Ratte nach 24 h Futterkarenz pulverisiertes Futter (0,5 g) mit 50 mg Fluorescein-Dilaurat. Aus letzterem wird durch Pankreas-Esterasen der Farbstoff Fluorescein freigesetzt. Dieser wird intestinal re-

sorbiert und im Urin ausgeschieden. Die Farbstoffauscheidung korreliert gut mit der exokrinen Pankreas-Funktion (18, 19). Zur quantitativen Sammlung des Urins pro 24 h wurden die Ratten in Stoffwechselkäfige gesetzt.

Im Kurzzeit-Versuch wurde am 14. Tag in Narkose (Pentobarbital-Na; 50 mg/kg KG) die OGT (0,35 g Glukose in 3 ml A. dest./250 g/KG) bestimmt. Die Zeitpunkte der Blutentnahme (0,7 ml Blut-EDTA-Trasytol-Gemisch; enthaltend 1,2 mg EDTA, 500 U Trasytol je ml Blut) waren -2, 15, 30, 60 und 120 min. Nach Versuchsende wurden die Ratten laparotomiert, das Pankreas entnommen, gewogen (Feuchtgewicht), gefriergestoppt (flüssiger Stickstoff) und bis zur Hormonextraktion tiefgefroren (-20°C) gelagert.

Im Langzeit-Versuch wurde nach 84 Tagen das Pankreas entnommen, gewogen und von einem Teil der Ratten bis zur Hormonextraktion tiefgefroren gelagert. Von einem anderen Teil der Tiere wurde das Pankreas für histologische Untersuchungen fixiert (siehe unten).

Analysen

Glukose wurde enzymatisch bestimmt (Glucoanalyser, Beckmann, Palo Alto), die Hormone radioimmunologisch: Insulin (Ratten-Standard Novo, Copenhagen) mit Kit Insik-3, (Isotopendienst West, Dreieich), Glukagon im Dysäquilibrium-Assay (Antikörper 3o K, Dallas Diabetes Foundation; modifiziert nach 2o), Somatostatin (Antikörper K 17, Ferring, Kiel) wie durch uns beschrieben (21) aber modifiziert durch Verwendung eines sauren (ph 4) Assay-Diluents, das unspezifische Einflüsse auf die Antigen-Antikörper-Reaktion verringert. Die Gewebe-Extraktion nach McIntosh et al. (22) so modifiziert, daß jeweils ein ganzes Pankreas in 2o ml einer 1.0 m Essigsäure aufgenommen wurde. Der Urin jedes Tieres (siehe oben) wurde mit A. dest. auf 3o ml aufgefüllt, davon o,5 ml mit 4,5 ml o,1 n NaOH gemischt, 1o min. im Wasserbad bei 65-7o^o C inkubiert und bei 492 nm die Extinktion von Fluorescein gemessen. Dieses wurde als relatives Maß der Fluoresceinausscheidung bzw. der exokrinen Pankreasfunktion betrachtet.

Histologie

Für die Routine-Lichtmikroskopie (siehe Ergebnisse Absatz I) wurde ein Teil der Präparate in Formaldehyd (10 %) fixiert, für die Semi-Dünnschnitt-Lichtmikroskopie ein anderer Teil in Glutaraldehyd (2,5 %).

Im letzteren Fall wurde mit Toluidin-Blau gefärbt (Abb.1).

Berechnungen und Statistik

Integriertes Insulin wurde als Insulin-Konzentration $\times$ Zeit (mU/ml $\times$ min) berechnet.

Obwohl die Einzelwerte mehrerer Variablen nicht einer Gaussverteilung entstammen, werden aus praktischen Gründen alle Ergebnisse in Mittelwert $\pm$ SEM angegeben. Die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen erfolgte mit dem U-Test.

Ergebnisse

I. Allgemeine Daten, exokrine Funktion und Histo- morphologie des Pankreas (Tab.1)

Nach Pankreasgang-Okklusion fiel das Gewicht der Ratten zunächst ab (14 Tage), und im weiteren Verlauf (84 Tage) stieg es geringer an als bei schein-operierten Kontrollen. Der am 9. bzw. 21. Tag durchgeführte Pancreolauryl-Test ergab eine erniedrigte Extinktion von Fluorescein und damit eine verringerte Funktion des exokrinen Pankreas bei den gangokkludierten Ratten.

Histologisch findet sich nach 84 Tagen bei den okkludierten Tieren eine mittel- bis hochgradige Atrophie des exokrinen Parenchyms vor allem in Cauda und Corpus, geringere oder fehlende Atrophie im Caput. Zeichen einer abgelaufenen akuten Pankreatitis waren nicht nachweisbar. Das Gangsystem war rekanalisiert und reepithelisiert, Prolamin-Reste mikroskopisch nicht zu identifizieren. Die Inseln waren in der Regel peri-insulär, weniger häufig peripher intra-insulär fibrosiert (Abb.1). Entsprechend der Parenchym-Atrophie war das Pankreasgewicht nach 14 Tagen und 84 Tagen stark verringert.

Alle drei Beobachtungen, der Funktionstest, die Organ-Atrophie, sowie die licht-mikroskopische

Histologie sprechen für eine hochgradige Einschränkung der exokrinen Pankreasfunktion bei gangokkludierten Tieren.

II. OGT (Tab.2)

Die Glukose-Basalwerte waren 14 Tage nach Okklusion in den drei Gruppen etwa gleich groß. Nach oraler Glukose-Belastung war die Plasma-Glukose zum Beobachtungszeitpunkt 30 min. bei den okkludierten Tieren mäßig höher (nicht signifikant) als bei den schein- und nicht-operierten Kontrollen. Nach 120 min. hatten okkludierte Tiere eine niedrigere Plasma-Glukose als die schein-operierten. Basales Plasma-Insulin war bei den okkludierten Ratten signifikant, bei den schein-operierten nicht signifikant verringert gegenüber den nicht-operierten Kontrollen. Nach Glukose-Belastung stieg Insulin in allen drei Gruppen etwa auf denselben Gipfelwert an, bei den okkludierten Ratten mit zeitlicher Verzögerung:

bei 15 min. war Insulin signifikant niedriger als bei den nicht-operierten Kontrollen, und der Gipfelwert von Insulin wurde erst 30 min. später erreicht.

Das integrierte Insulin war in allen drei Gruppen etwa gleich groß ($6,77 \pm 1,27$, $5,26 \pm 0,46$ und $6,37 \pm 0,77$ mU/ml x min. bei okkludierten, schein- und nicht-operierten Ratten).

III. Pankreas-Gewebehormone (Tab.3)

Der Insulingehalt des Organs war sowohl 14 als auch 84 Tage nach Okklusion stark erhöht, verglichen mit schein- bzw. nicht-operierten Tieren. Der Glukagongehalt wurde durch Okklusion nicht beeinflusst. Somatostatin war nach 14 Tagen bei okkludierten, aber auch bei schein-operierten Ratten erniedrigt, nach 84 Tagen bei okkludierten und schein-operierten Ratten grob gleich groß.

Diskussion

Seit langer Zeit ist bekannt, daß einfache Ligatur des Pankreasganges eine Atrophie und Fibrosierung des exokrinen Pankreas induziert. Histologische Untersuchungen an solchen Drüsen haben gezeigt, daß infolge Ligatur die Azinus-Zellen innerhalb einer Woche verschwinden (8, 9). Außerdem führt Pankreasgang-Ligatur zu einer Abnahme der B-Zellen und einer Beeinträchtigung der endokrinen Funktion des Pankreas (8, 11, 15) mit Zeichen von Diabetes mellitus.

Auch das Prinzip der intraductalen Okklusion durch Kunststoffe wie Cyanocrylat (1), Neopren (3), Silikongummi (5), oder durch organisches Prolamin-Gel (2, 4, diese Studie), führt zu raschen und vollständigen Atrophie der Azini, während das Schicksal der Inselfunktion nicht ausreichend bekannt ist.

Durch Okklusion mit Prolamin-Gel wird die exokrine Pankreasfunktion verringert, wenn als deren Maß der bisher bei Patienten praktizierte Pancreolauryl-Test (18, 19) auch für die Ratte akzeptiert wird. Gleichbedeutend mit Atrophie des Pankreasorgans, besonders in Cauda und Corpus, ist das stark verringerte Pankreasgewicht. Die geringere

oder fehlende Atrophie in der Caput-Region zeigt wahrscheinlich an, daß hier in den Hauptgang einmündende Gänge (23) nicht oder nicht vollständig okkludiert werden. Dies ist durch die distal der Injektionsstelle für das Prolamin-Gel gelegene Einmündung solcher Nebengänge in den Ductus biliodigestivus einfach zu erklären. Quantitativ dürfte dies auf die exokrine und endokrine Pankresfunktion der okkludierten Ratten nur von untergeordneter Bedeutung sein, weil der Anteil des Caput am gesamten Organ maximal 25 % beträgt. Bei größeren Versuchstieren (Hund, Schwein) kann nach Intestintomie direkt transpapillär injiziert werden, was Nachteile der hier für die Ratte beschriebenen Technik ausschließt. Die starke Abnahme des Körpergewichts der gangokkludierten Ratten im Kurzzeit-Versuch ohne Enzym-Substitution ist möglicherweise auf ein Defizit an Verdauungsenzymen zurückzuführen. Auch im Langzeit-Versuch mit Enzym-Substitutionen nahmen die Ratten zunächst ab (bis 14 Tage), und im weiteren Verlauf (bis 84 Tage) blieb die Gewichtszunahme hinter jener der scheinoperierten Kontrollen zurück. Ob diese Beobachtung ebenfalls Ausdruck eines relativen Mangels an Verdauungsenzymen ist, ist derzeit unbekannt. In Langzeit-Versuchen mit Enzym-Substitution am Beagle-Hund ist keine Gewichtsabnahme zu

beobachten (P.O. Schwille, unpublizierte Daten). Alternativ zu einem intraluminalen Defizit an Verdauungsenzymen kommen Veränderungen des Stoffwechsels infolge Gangokklusion bzw. langfristiger Enzym-Substitution bei der Ratte in Betracht, aber über die Existenz solcher Folgen haben wir bisher keine Information.

Die OGT ist 14 Tage nach Gangokklusion nicht beeinträchtigt, weshalb die Mechanismen der Insulin-Freisetzung und -Wirkung weitgehend intakt sein müssen. Verringertes basales Insulin hatte keinen Einfluß auf die Basal-Werte von Glukose. Da auch nach Schein-Operation das mittlere Insulin mäßig niedriger ist als bei den Kontrollen, ist eine Interferenz von basalem Plasma-Insulin mit unspezifischen, operationsbedingten Einflüssen wahrscheinlich. Der bei okkludierten gegenüber nicht-okkludierten Ratten verzögerte Anstieg von Blut-Insulin nach oraler Belastung steht im Widerspruch zum grob normalen Verlauf von Blut-Glukose. Allerdings ist erkennbar, daß die mittlere Blut-Glukose okkludierter Ratten zwischen 15 und 60 min. mäßig, aber statistisch nicht signifikant höher ist, als bei nicht okkludierten Tieren. Ob dies frühe Zeichen der Entwicklung eines diabetischen Stoffwechsels sind, ist ungewiß, insbesondere, weil die

Einzelwerte von Glukose und Insulin okkludierter Tiere stark streuen (Tab.2). Gründe für die verzögerte Insulinfreisetzung bei normalem integrier-tem Insulin könnten in einer Störung des Extrusions-Mechanismus aus B-Zellen (siehe unten) gesehen werden, alternativ aus einer Änderung insulino-gener Darmwandfaktoren (sogenannte entero-insu-läre Achse; 17), was hier nicht studiert wurde.

Die Interpretation der Wirkung von verändertem Somatostatin im Pankreas ist gegenwärtig noch schwierig weil

a.) der Wirkungsmechanismus von Somatostatin gegenüber benachbarten Inselzellen nicht geklärt ist (endokrin, parakrin, neuro-krin?);

b.) unterschiedliche molekulare Somatostatin-Species mit möglicherweise unterschiedli-cher Bioaktivität bekannt wurden (24).

Nach Gangokklusion finden wir Pankreas-Insulin erhöht und im Kurzzeit-Versuch ist es von verrin-gertem Pankreas-Somatostatin begleitet. Eine Kon-trolle von Insulin und Glukagon durch parakrin wirksames Somatostatin wird zur Zeit in vielen Laboratorien diskutiert, und eine mögliche Folge könnte diese Konstellation von hohem Insulin und niedrigem Somatostatin sein. Im vorliegenden Fall

scheint eine parakrine Wirkung von Somatostatin nicht verantwortlich zu sein, weil es bei den schein-operierten Ratten im Pankreas ebenfalls verringert, Insulin aber nicht erhöht ist. Mehr noch, im Langzeit-Versuch ist bei den okkludierten Ratten Pankreas-Insulin trotz unverändertem Somatostatin erhöht. Gegen eine parakrine Wirkung von Somatostatin spricht auch das im Kurzzeit- und Langzeit-Versuch in allen Gruppen vergleichbare Pankreas-Glukagon. Eine andere Ursache für den nach Okklusion hohen Insulingehalt könnte in einer Beeinträchtigung der Insulin-Sekretion liegen (siehe oben).

Peri- und intra-insuläre Fibrose ist offenbar eine regelmäßige Beobachtung nach Okklusion (diese Studie), und eine Verlängerung der Extrusionszeit bzw. der Sekretionswege für Insulin mag die Folge sein. Diese Annahme bedarf aber einer zusätzlichen mehr spezifischen Charakterisierung der B-Zellen und der umgebenen Gewebe-Region. Hierunter fallen z.B. in vitro-Versuche zur Insulin-Freisetzung, sowie Elektronen-Mikroskopie, welche außerdem den Nachweis von morphologischen Veränderungen auf subzellulärer Ebene gestattet. Die Gesamtzahl der B-Zellen ist nach Gang-Okklusion wahrscheinlich nicht verändert (25; siehe unten).

Unklar ist die Ursache des erniedrigten Somatosta-

tin im Kurzzeit-Versuch bei okkludierten und schein-operierten Ratten. Da im Langzeit-Versuch Somatostatin nach Okklusion unverändert ist, betrachten wir unspezifische Einflüsse der Operation als wahrscheinliche Ursache. Diese Annahme würde damit übereinstimmen, daß bei der Ratte die Gegenregulation auf das allgemeine Streß-Syndrom erst nach ca. 30 Tagen abgeklungen ist (25). Umgekehrt beobachten wir beim Mini-Pig 9 Monate nach Gangokklusion eine Erniedrigung von Somatostatin bei grob konstanter Anzahl D-Zellen im Pankreas, was für eine Störung von entweder Somatostatin-Synthese, -Freisetzung oder -Metabolismus spricht. (P.O. Schwille et al.; Manuskript in Vorbereitung) Solche divergierenden Langzeit-Ergebnisse könnten auch Ausdruck einer species-abhängig unterschiedlichen Mikro-Architektur der Inseln als Antwort auf die Gangokklusion sein (27).

Intraductale Okklusion (diese Studie; 1-5, 16) erscheint als ein überlegenes Prinzip zur Induktion einer Atrophie des exokrinen Pankreas. Wir können zusätzlich zeigen, daß die Funktion des endokrinen Pankreas 14 Tage nach Gangokklusion mit Prolamin-Gel gut erhalten ist, was gleichbedeutend ist, mit der Entwicklung einer exokrin-endokrinen Dissoziation. Diese Letztere existiert

als Krankheits-Einheit beim Hund und ist deshalb nicht etwas grundsätzlich Neues (28). Weitere Studien zur langfristigen endokrinen Pankreasfunktion nach iatrogener Induktion der Atrophie sind notwendig, um die relativen Vor- und Nachteile der bisher für die Okklusion verwendeten Materialien zu präzisieren, und um die Einflüsse von regenerativen Prozessen zu bewerten.

Zusammenfassung

In einem Kurzzeit- (14 Tage) und einem Langzeit- (84 Tage) Versuch nach Pankreasgang-Okklusion (Kontrollen, schein-operiert, nicht operiert) wurden bei der Ratte Insulin, Glukagon, Somatostatin im Pankreas bestimmt, im Kurzzeit-Versuch zusätzlich die orale Glukose-Toleranz am 14. Tag. Der Zustand des exokrinen Pankreas wurde in der Kurzzeit-Studie am 9. Tag, in der Langzeit-Studie am 21. Tag aufgezeichnet. In der Langzeit-Studie wurde zusätzlich das Organ histologisch untersucht.

Die Okklusion des Pankreasganges verringert die exokrine Funktion erheblich. Dem entspricht histologisch eine Atrophie des exokrinen Parenchyms, vor allem in Cauda und Corpus (nach 84 Tagen). Die basale Plasma-Glukose war 14 Tage nach Okklusion bei allen Ratten etwa gleich, basales Insulin dagegen bei den okkludierten Ratten signifikant verringert. Der Insulinanstieg nach Glukose-Belastung war bei den okkludierten Ratten um etwa 30 min. zeitlich verzögert, aber der Verlauf der Plasma-Glukose im Vergleich mit Kontrollen nur gering verändert. Im Pankreas war der Insulingehalt 14 und 84 Tage nach Okklusion stark erhöht, Glukagon unverändert. Pankreas-Somatostatin war am 14. Tag nach Okklusion bzw. Schein-Operation

gegenüber den nicht-operierten Kontrollen verringert, aber nach 84 Tagen in okkludierten und schein-operierten Ratten gleich groß.

Wir folgern, daß

- a.) die intraductale Okklusion des Pankreasganges eine brauchbare Methode zur Induktion einer Atrophie des exokrinen Pankreas ist;
- b.) nach Gangokklusion im Kurzzeit-Versuch die orale Glukose-Toleranz erhalten, jedoch die Insulin-Ausschüttung ins Blut verzögert und mit hohem Insulin im Pankreas assoziiert ist;
- c.) die Ursache(n) dieser Koinzidenz derzeit unbekannt sind;

Literaturverzeichnis

1. Ambromovage, A.M., Pairent, F.W. and Howard, J.M.

Pancreatic exocrine insufficiency: the effects of longterm pancreatic duct ligation on serum insulin levels and glucose metabolism in the dog.

Ann. Surg. 117: 338, 1973

2. Aquilar-Parada, E., Eisentraut, A.M. and Unger R.H.

Pancreatic glucagon secretion in normal and diabetic subjects.

Am. J. Med. Sci. 257: 415, 1969

3. Banting, F.G. and Best, C.H.

The internal secretion of the pancreas.

J. Lab. Clin. Med. 7: 251, 1922

4. Baumgartner, D. Hanson, S.L. and Sutherland, D.E.R

Endocrine function and histology of pancreatic segments after duct occlusion with Ethibloc or Neoprene: a comparative study.

Europ. Surg. Res. 13: 33, 1981

5. Boquist, L. and Edström, C.
 Ultrastructure of pancreatic acinar and islet
 parenchyma in rats at various intervals after
 duct ligation.
 Virchows Arch. path. Anat. 349: 69, 1970

6. Creutzfeldt, W.
 The incretin concept today.
 Diabetologia 16: 75, 1975

7. Dubernard, J.M., Traeger, J. Neyra, P. Touraine
 J.L., Blanc, N. and Devonec, M.
 Longterm effects on neoprene injection in
 the canine pancreatic duct.
 Transplant. Proc. 11: 448, 1979

8. Edström, C. and Falkmer, S.
 Pancreatic morphology and blood glucose level
 in rats at various intervals after duct ligation.
 Virchow Arch. path. Anat. 345: 139, 1968

9. Engel, S., ReMine, W.H., Dockerty M.B., Grindley,
 J.H. and Bartholomew, L.G.
 Effect of ligation of pancreatic ducts on
 chronic pancreatitis.
 Arch. Surg. 85: 1031, 1962

10. Engelhardt, W. and Schwille, P.O.

Development of a sensitive somatostatin radio-immunoassay and its application to plasma of stressed and non-stressed rats.

Horm. Metab. Res. 6: 318, 1981

11. Engelhardt, W., Schwille, P.O., Gebhardt, C., Stolte, M. and Zirngibl, H.

Pancreatic tissue hormones and molar insulin/glucagon ratio in portal and peripheral blood of the mini pig. Influence of pancreatic duct occlusion.

Europ. Surg. Res. 14: 97, 1982

12. Gärtner, K. and Stoll, L.

Zur Akklimatisation von Laboratoriumsratten nach Ortswechsel unter besonderer Berücksichtigung der β - und γ -Globuline und der adrenalen Corticosteronkonzentration.

Res. exp. Med. 158: 180, 1972

13. Gebhardt, Ch. and Stolte, M.

Pancreasgang-Okklusion durch Injektion einer schnell-härtenden Aminosäurenlösung.

Langenbecks Arch. Chir. 346: 149, 1978

14. Goldsmith, H.S., Gosh, B.C. and Huvos, A.G.
Ligation versus implantation of the pancreatic duct after pancreatico-duodenectomy.
Surg. Gynecol. Obstet. 132: 87, 1971
15. Heptner, W., Neubauer, H.P. and Schreyerbach, P
Glucose tolerance and insulin secretion in rabbits and dogs after ligation of the pancreatic ducts.
Diabetologia 10: 193, 1974
16. Klöppel, G., Klapdor, R., Bommer, G. Knipper, A. and Schorn, E.P.
Immunocytochemistry and release of pancreatic and gut hormones after lonterm pancreatic duct ligation.
Regulatory Peptides. Suppl. 1: 62, 1980
17. Kraus, A.L.
Research Methodology
In: The Laboratory Rat, (Eds.) H.J. Backer, J.R. Lindsey and S.H. Weisbroth, Volume II, Academic Press, New York, p.1 1980

18. Kaffarnik, H. and Meyer-Bertenrath, J.G.
Zur Pankreasspezifität des oralen Funktions-
tests mit Fluorescein-Di-monolaurat.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 77: 524, 1971
19. Idezuki, Y., Goetz, F.C. and Lillehei, R.C.
Late effect of pancreatic duct ligation on
beta cell function.
Amer. J. Surg. 117: 33, 1969
20. Larson, L.-J.
New aspect on the neutral, paracrine and endo-
crine regulation of islet function.
In: The Entero-Insular Axis, (Eds.) W. Creutz-
feldt, Karger Verlag, Basel p. 14, 1980
21. Little, J.M. Lauer, C. and Hogg J.
Pancreatic duct obstruction with an acrylate
glue: a new method for producing pancreatic
atrophy.
Surgery 81: 243, 1977
22. McIntosh, C., Arnold, R., Bothe E., Becker, H.
Köbberling, J. and Creutzfeldt, W.
Gastrointestinal somatostatin: extraction
and radioimmunoassay in different species.
Gut 19: 655, 1979

23. Meyer-Bertenrath, J.G., Heckmann, G. and Kaffarnik, H.

Zur Biochemie und klinischen Bedeutung des oralen Pankreasfunktionstests mit Fluoresceindilaurinsäureester.

Klin. Wochenschr. 56, 917, 1978

24. Neidhardt, J., Schwille, P.O., Engelhardt, W., Gebhardt, Ch., Scholz, D., Schellerer, W. and Gall, F.P.

Intravenöse Glukose-Toleranz und Insulfunktion nach Pankreasgang-Okklusion bei der Ratte, Langenbecks Arch. Chirurg. Suppl. 1980, 171

25. Newgard, C.B., and Holst, J.J.

Heterogeneity of somatostatin like immunoreactivity (SLI) in extracts of porcine, canine and human pancreas.

Acta Endocrinol. 98: 564, 1981

26. Pairent, F.W., Trapnell, J.E. and Howard, J.M.
The treatment of pancreatic exocrine insufficiency.

Ann. Surg. 170: 737, 1969

27. Stolte, M., Gebhardt, Ch. and Bürner, W.
Morphologie des Bauspeicheldrüse nach Füllung
des Gangsystems mit Aminosäuren-Lösung.
Verh. Dtsch. Ges. Pat-. 64: 488, 1980
28. Szabo, T., Greenstein, A.I., Geller, S.A. and
Dreuling, D.A.
Pancretic atrophy in the canine: an entity of
exocrine-endocrine dissociation.
Mount Sin. J. Med. 45: 503, 1978
29. White, D.C., Sutherland, D.E.R. and Najarian,
J.S.
Endocrine function and histology of the canine
pancreas after exocrine ablation by ductal
injections of silicone rubber adhesive.
Preliminary report. J. Surg. Res. 31: 371,
1981

Tabelle 1: Veränderung des Körpergewichtes, der exokrinen Pankreasfunktion und des Feuchtgewichtes der Pankreaten von Pankreasgang-okkludierten, schein-operierten und nicht-operierten Ratten.

Kurzzeit	n	Körpergewicht ¹ g Tag 1-14	Tag 1-84	Pankreolauryl- test E ₄₉₂ nm ²	Pankreas Feucht- gewicht g
Kontroll-Ratten	9	21 ± 4		0.84 ± 0.05	1.03 ± 0.07
schein-op. Ratten	10	12 ± 4		0.60 ± 0.06	1.11 ± 0.08
okkludierte Ratten	10	-33 ± 4 ^{C,***}		0.20 ± 0.02 ^{C,***}	0.65 ± 0.03 ^{C,***}
Langzeit					
schein-op. Ratten	12	67 ± 5	140 ± 6	0.74 ± 0.06	1.16 ± 0.05 ^a
okkludierte Ratten	14	-15 ± 5 ^C	65 ± 7 ^C	0.35 ± 0.03 ^C	0.56 ± 0.04 ^{b,c}

n: Anzahl der Beobachtungen; a: n = 6; b: n = 8; 1: Veränderung des Körpergewichtes bis zum 14. Tag bzw. 84. Tag nach Operation oder bei Kontroll-Ratten; 2: Relatives Maß der exokrinen Pankreasfunktion (Pankreolauryl-Test, Temmler, Marburg); Mittelwerte ± SEM; Signifikanz von Unterschieden entsprechend U-Test: ***: p < 0.001 gegenüber Kontrollen; ^C: p < 0.001 gegen-schein-operierten Ratten;

Tabelle 2: Plasma-Glukose und -Insulin vor (-2 min.) und nach (bis zu 120 min.) oraler Glukosebelastung bei Ratten 14 Tage nach Pankreasgang-Okklusion, Schein-Operation bzw. bei nicht-operierten Kontrollen.

Minuten vor (-) und nach oraler Glucose-Belastung							
	n	- 2	15	30	60	120	
Glucose mg/dl	Kontroll-Ratten	9	84 ± 4	127 ± 9	134 ± 8	114 ± 9	106 ± 8
	schein-op. Ratten	10	77 ± 3	126 ± 7	138 ± 5	117 ± 6	108 ± 5
	okkludierte Ratten	10	78 ± 3	133 ± 12	152 ± 12	120 ± 10	89 ± 4 ^b
Insulin μU/ml	Kontroll-Ratten	9	32 ± 6	74 ± 11	76 ± 13	45 ± 6	44 ± 8
	schein-op. Ratten	10	20 ± 3	58 ± 10	61 ± 8	34 ± 2	44 ± 6
	okkludierte Ratten	10	17 ± 1*	45 ± 10*	66 ± 8	73 ± 16	40 ± 17

n: Anzahl der Beobachtungen; Mittelwerte ± SEM, Signifikanz von Unterschieden entsprechend U-Test: *: p < 0.05 gegenüber Kontrollen, b: p < 0.01 gegenüber schein-operierten Ratten;

Tabelle 3: Pankreas-Hormongehalt bei Pankreasgang-okkludierten, schein-operierten und nicht-operierten Ratten.

	n	Insulin mU	Hormongehalt pro Pankreas		Somatostatin ng
			Glucagon µg		
<u>Kurzzeit</u>					
Kontroll-Ratten	9	77 ± 27	4.2 ± 0.2		138 ± 38
schein-op. Ratten	10	67 ± 11	4.9 ± 0.3		72 ± 11*
okkludierte Ratten	10	180 ± 21 ^{c,***}	4.1 ± 0.3		65 ± 11*
<u>Langzeit</u>					
schein-op. Ratten	6	122 ± 36	5.7 ± 0.6		83 ± 24
okkludierte Ratten	8	190 ± 41 ^b	4.4 ± 0.8		110 ± 18

n: Anzahl der Beobachtungen; Mittelwerte + SEM; Signifikanz von Unterschieden entsprechend U-Test: *, ***: $p < 0.05$, 0.002 gegenüber Kontrollen, ^{b,c}: $p < 0.02$, 0.001 gegenüber schein-operierten Ratten;

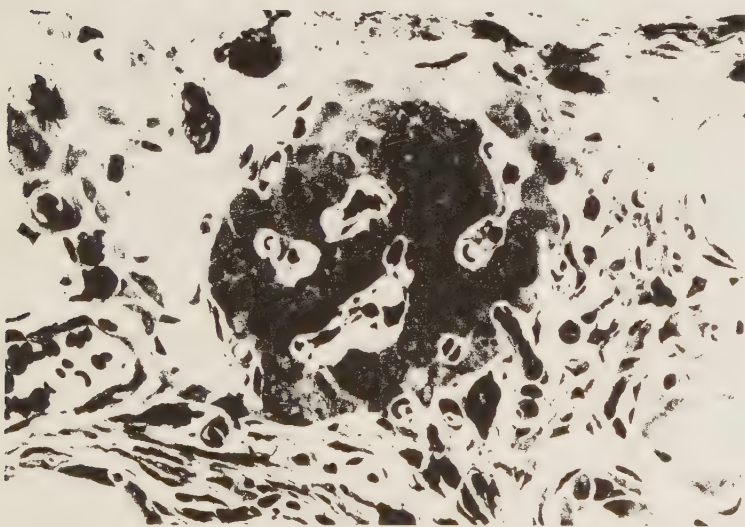
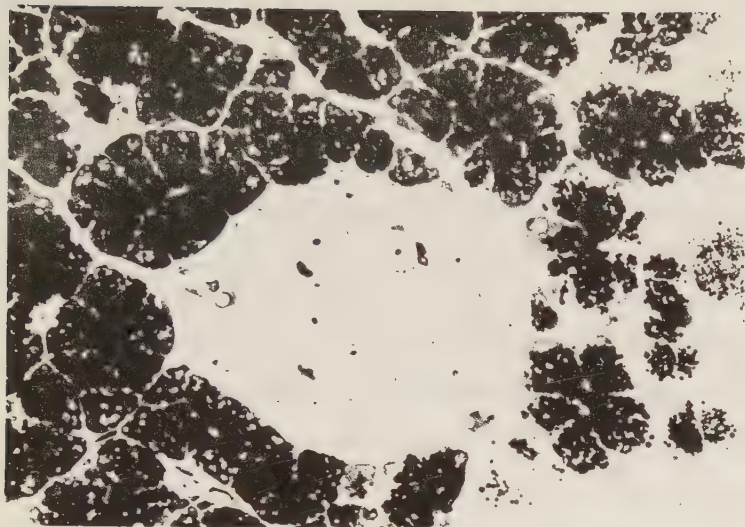


Fig.1

Lichtmikroskopische Darstellung der Langerhans' schen Inseln im Pankreas der ratte (Semidünn-Schnitt; Toluidin-Blau; Vergrößerung 5-fach) a.) normale Inseln umgeben von acinärem parenchymatösem Gewebe, bei einer Kontroll-Ratte; b.) Insel einer Ratte 84 Tage nach Pankreasgang-Okklusion mit Prolamin-Gel. Beachte die peri- und deutlich intra-insuläre Fibrose;

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. P.O. Schwille für die Überlassung des Themas und seine stete Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei der Durchführung dieser Arbeit.

Ferner danke ich Herrn Dr. W. Engelhardt für seine Anregungen und Hinweise und Frau B. Schreiber, J. Goldberg und K. Schwille für technische Hilfe und Sekretariatsarbeit.

Lebenslauf

Am 15.03.1957 wurde ich als erstes Kind des Architekten Dieter Klein und seiner Ehefrau Ingeborg geb. Dunkel, in Rehau/Ofr. geboren.

Von 1963 - 1967 besuchte ich die Grundschule in Nürnberg. Anschließend wechselte ich auf das Melanchthon-Gymnasium in Nürnberg über, in dem ich im Sommer 1976 die Reifeprüfung ablegte.

Nachdem ich im Wintersemester 1976 das Jura-Studium begonnen hatte, konnte ich bereits im Sommer-Semester 1977 auf den med. Fachbereich überwechseln. Hier bestand ich im März 1979 das Physikum.

Am 06.05.1983 bestand ich in Erlangen das med. Staatsexamen.

